



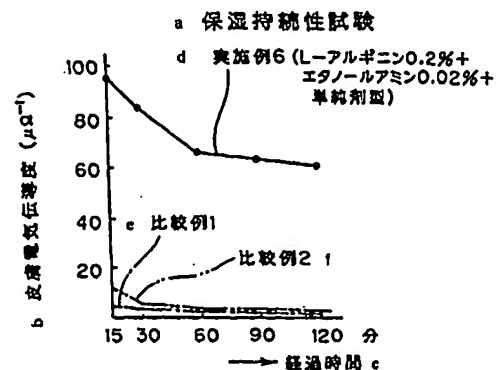
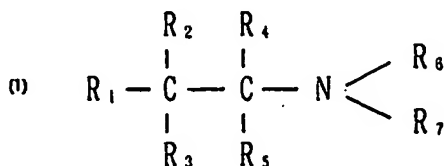
|  |   |   |
|--|---|---|
| (51) 国際特許分類6<br>A61K 7/48, 31/13, 31/135, 31/14, 31/145,<br>31/16, 31/40, 31/685   | A1  | (11) 国際公開番号 WO99/45900<br><br>(43) 国際公開日 1999年9月16日(16.09.99) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP99/01161<br>(22) 国際出願日 1999年3月10日(10.03.99)<br>(30) 優先権データ<br>特願平10/103280 1998年3月11日(11.03.98) JP<br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>株式会社 創研(KABUSHIKI KAISHA SOKEN)[JP/JP]<br>〒769-0200 香川県綾歌郡宇多津町2216-1 Kagawa, (JP)<br>(72) 発明者; および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>徳山 孝(TOKUYAMA, Takashi)[JP/JP]<br>徐 恵美(JO, Megumi)[JP/JP]<br>〒769-0200 香川県綾歌郡宇多津町2216-1<br>株式会社 創研内 Kagawa, (JP) | (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)<br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |   |

(54) Title: SKIN NORMALIZING AGENTS

(54) 発明の名称 皮膚健全化剤

(57) Abstract

Skin normalizing agents containing compounds represented by general formula (1), wherein each symbol is as defined in the specification. The above active ingredients are exemplified by L-arginine and ethanolamine. These ingredients are available either as synthetic products or natural matters. It is preferable to use materials containing L-arginine and/or ethanolamine obtained from rice as natural substances. These agents are remarkably efficacious as preventives/remedies for atopic dermatitis and skin humectants.



a ... SUSTAINED HUMIDIFICATION TEST

b ... SKIN ELECTRICAL CONDUCTIVITY (μΩ⁻¹)

c ... TIME (MIN)

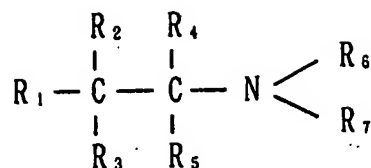
d ... EXAMPLE 6

(L-ARGININE 0.2% + ETHANOLAMINE 0.02% +  
SIMPLE DOSAGE FORM)

e ... COMPARATIVE EXAMPLE 1

f ... COMPARATIVE EXAMPLE 2

# 本発明は、一般式



(式中の記号は本文参照) で表わされる化合物を含有してなる皮膚健全化剤に関する。本発明の有効成分の例として、L-アルギニン、エタノールアミンを挙げることができる。これらの有効成分は化学合成品として入手することができるし、又は、天然物として入手されるものであってもよい。天然物として、米から得られるL-アルギニン及び/又はエタノールアミン含有物が好ましい。本発明に係る皮膚健全化剤は、アトピー性皮膚炎予防・治療剤、皮膚保湿剤として顕著な効果を奏する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |         |    |                |    |            |
|----|--------------|----|---------|----|----------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦     | DM | ドミニカ    | KZ | カザフスタン         | SD | スーダン       |
| AL | アルバニア        | EE | エストニア   | LC | セントルシア         | SE | スウェーデン     |
| AM | アルメニア        | ES | スペイン    | LI | リヒテンシュタイン      | SG | シンガポール     |
| AT | オーストリア       | FI | フィンランド  | LK | スリ・ランカ         | SI | スロヴェニア     |
| AU | オーストラリア      | FR | フランス    | LR | リベリア           | SK | スロヴァキア     |
| AZ | アゼルバイジャン     | GA | ガボン     | LS | レソト            | SL | シエラ・レオネ    |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国      | LT | リトアニア          | SN | セネガル       |
| BB | バルバドス        | GD | グレナダ    | LU | ルクセンブルグ        | SZ | スワジランド     |
| BE | ベルギー         | GE | グルジア    | LV | ラトヴィア          | TD | チャード       |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GH | ガーナ     | MC | モナコ            | TG | トーゴ        |
| BG | ブルガリア        | GM | ガンビア    | MD | モルドヴァ          | TJ | タジキスタン     |
| BJ | ベナン          | GN | ギニア     | MG | マダガスカル         | TZ | タンザニア      |
| BR | ブラジル         | GW | ギニア・ビサオ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TM | トルクメニスタン   |
| BY | ベラルーシ        | GR | ギリシャ    |    | 共和国            | TR | トルコ        |
| CA | カナダ          | HR | クロアチア   | ML | マリ             | TT | トリニダッド・トバゴ |
| CF | 中央アフリカ       | HU | ハンガリー   | MN | モンゴル           | UA | ウクライナ      |
| CG | コンゴ          | ID | インドネシア  | MR | モーリタニア         | UG | ウガンダ       |
| CH | スイス          | IE | アイルランド  | MW | マラウイ           | US | 米国         |
| CI | コートジボアール     | IL | イスラエル   | MX | メキシコ           | UZ | ウズベキスタン    |
| CM | カメルーン        | IN | インド     | NE | ニジェール          | VN | ヴェトナム      |
| CN | 中国           | IS | アイスランド  | NL | オランダ           | YU | ユーゴスラビア    |
| CR | コスタ・リカ       | IT | イタリア    | NO | ノルウェー          | ZA | 南アフリカ共和国   |
| CU | キューバ         | JP | 日本      | NZ | ニュージーランド       | ZW | ジンバブエ      |
| CY | キプロス         | KE | ケニア     | PL | ポーランド          |    |            |
| CZ | チェコ          | KG | キルギスタン  | PT | ポルトガル          |    |            |
| DE | ドイツ          | KP | 北朝鮮     | RO | ルーマニア          |    |            |
| DK | デンマーク        | KR | 韓国      | RU | ロシア            |    |            |

- 1 -

## 明 細 書

## 皮膚健全化剤

## 技術分野

本発明は、化粧品、医薬部外品、医薬品等幅広い分野で使用可能な皮膚健全化剤に関する。

## 背景技術

人間の皮膚や毛髪は、加齢（老化）のみならず、近年、外からは、紫外線、乾燥、冷暖房、空気汚染、その他刺激物質、微生物、内からは、食物、水、またこれらを通じての、農薬、添加物による汚染や、睡眠、疲れ、ストレス等、常に危険にさらされている。

これらの結果として、不健康な皮膚の人、あるいは、一見健康な皮膚でも、機能的、構造的に不健康な状態である人が多く、若く本来健康な皮膚であるべき年齢の人でも、化粧が欠かせないものになってきている。しかし、現在化粧品に使用されている一般保湿剤及び油分は、皮膚表面にとどまり、それぞれ水分カバー、オイルカバーの機能でしかなく、皮膚そのものには作用しないことが知られている。

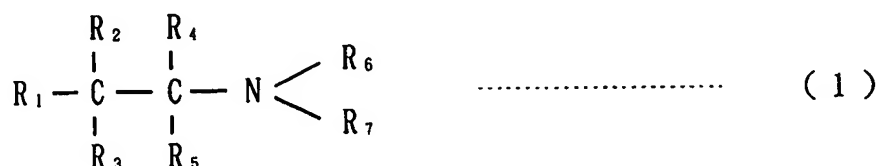
一方、治療については、皮膚の乾燥に起因する症状、疾病に関してはワセリンなどの油分が古くから用いられているが、これも皮膚表面に乗っかっているだけであり、自然治癒を待つしかない。また、一般の薬剤の効果は、その症状のみに対処するだけであって皮膚そのものを健康にするわけではないので、現在のような環境では、使用中止後、同じ原因に直面すれば、再び発症することが多い。また、薬剤では、副作用を伴う危険性は常にある。

- 2 -

## 発明の開示

現在皮膚科領域においては人体の外界からのバリエー機構は、表皮角質層であることが、世界的に定説となっている。そこで、我々は人間本来の健康な皮膚を取り戻すことが美しさの基本であり、かつ皮膚のあらゆる疾病から身体を守る基本対策であると考えた。それにはまず角質層を健全化し、表皮全体を健全化し、さらには真皮をも含む皮膚組織全体を健全化することを目的とする。

前記の目的を達成するため、請求の範囲 1 の発明は、次式の一般式 (1)



(式中、 $R_1$ は、水酸基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、ホスホリルオキシ基、アリール基、アミノ基、スルホン酸基、ホスファチジルオキシ基、水酸基若しくはアミノ基で置換された低級アルキル基、又は、グアニジノ基で置換された低級アルキル基、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は、各々独立して、水素原子、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、又は、水酸基で置換されていてもよいアリール基、カルボキシ基、又は、 $R_4$ と $R_5$ が一緒になって隣接する炭素原子と共にカルボニル基を形成する基、

$R_6$ 、 $R_7$ は、各々独立して、水素原子、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、アリール基、アラルキル基、又は、 $R_6$ は $R_2$ と一緒に隣接する原子と共に 5 員環を形成する置換基を有してもよいアルキレン基を示す。式中の窒素原子は低級アルキル基で四級化されていてもよい。)

で表わされる化合物の 1 種又は 2 種以上を含有してなる皮膚健全

- 3 -

化剤を提供する。

本発明における低級アルキル基とは、炭素数 1 ～ 10、好ましくは、1 ～ 5 の直鎖又は分枝のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基などがある。低級アルコキシ基としては、前記した低級アルキル基から誘導されるものであり、例えば、メトキシ基、エトキシ基などである。アリール基としては、炭素数 6 ～ 18、好ましくは 6 ～ 10 のものであり、例えば、フェニル基、 $\alpha$ -ナフチル基などである。アラルキル基としては、前記した低級アルキル基に前記したアリール基が置換したものであり、例えば、ベンジル基、フェニチル基などである。

また、これらの基は置換基で置換されていてもよいし、好ましい置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基などが挙げられる。

請求の範囲 2 の発明は、一般式 (1) で表わされる化合物が L-アルギニンである皮膚健全化剤を提供する。

請求の範囲 3 の発明は、一般式 (1) で表わされる化合物がエタノールアミンである皮膚健全化剤を提供する。

請求の範囲 4 の発明は、一般式 (1) で表わされる化合物が 2-メトキシエチルアミン、O-ホスホリルエタノールアミン、2-エチルアミノエタノール、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、コリン、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール、ノルアドレナリン、フェネチルアミン、エチレンジアミン、タウリン、ホスファチジルエタノールアミン、N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド、2-(メチルアミノ)エタノール、2-アニリノエタノール、2-(ベンジルアミノ)エタノール、3-アミノ-1-プロパノール、2-アミノ-1-ブタノール、プトレッシン、DL-ピログルタミン

— 4 —

酸、及びトリエタノールアミンからなる群から選ばれる化合物である皮膚健全化剤を提供する。

#### 図面の簡単な説明

第 1 図は、ダメージを受けた線維芽細胞のコラーゲン産生回復試験を本発明の実施例について行った結果を示す。

第 2 図は、本発明の実施例の保湿持続性試験の結果を示す。

第 3 図は、本発明の実施例の保湿持続性試験の結果を示す。

第 4 図は、水分保持能試験を本発明の実施例について行った結果を示す。

第 5 図は、水分保持能試験を本発明の実施例について行った結果を示す。

第 6 図は、本発明の実施例による 2 時間の保湿持続性試験の結果を示す。

第 7 図は、本発明の実施例による 2 時間の保湿持続性試験の結果を示す。

第 8 図は、本発明の実施例による荒れ肌回復試験の結果を示す。

第 9 図は、本発明の実施例を乾燥性湿疹、乾皮症、顔面乾燥性湿疹患者に使用した全般改善度（有用性）を示す。

第 10 図は、本発明の実施例によるかゆみ、硬化、角化の改善度を示す。

第 11 図は、本発明の実施例による鱗屑、亀裂化の改善度を示す。

第 12 図は、本発明の実施例による紅斑、乾燥、紋理の改善度を示す。

第 13 図は、本発明の実施例を皮脂欠乏症、乾皮症、顔面乾燥性湿疹、進行性手掌角皮症患者に使用した全般改善度（有用性）

- 5 -

を示す。

第 14 図は、本発明の実施例によるかゆみ、硬化、角化の改善度を示す。

第 15 図は、本発明の実施例による鱗屑、亀裂の改善度を示す。

第 16 図は、本発明の実施例による紅斑、乾燥、紋理の改善度を示す。

第 17 図は、本発明の実施例による血管拡張の重症度スコアの変化を示す。

第 18 図は、本発明の実施例による細胞浸潤の重症度スコアの変化を示す。

第 19 図は、本発明の実施例による角質増生の重症度スコアの変化を示す。

第 20 図は、本発明の実施例による錯角化の重症度スコアの変化を示す。

第 21 図ないし第 31 図は、本発明の実施例により、アトピー皮膚を対象として行った保湿持続性試験の結果を示す。

第 32 図ないし第 34 図は、本発明の実施例により、アトピー皮膚を対象として行った水分保持能試験の結果を示す。

第 35 図ないし第 37 図は、本発明の実施例により、アトピー皮膚を対象として行った経表皮水分蒸発量の試験結果を示す。

第 38 図は、本発明の実施例によるアレルギー反応抑制試験の結果を示す。

第 39 図ないし第 50 図は、本発明の実施例により、アトピー皮膚を対象として行った重症度スコアの変化を示す。

発明を実施するための最良の形態

#### 試験例 1

## - 6 -

ダメージを受けた線維芽細胞のコラーゲン産生能回復試験を行った。

線維芽細胞は皮膚表皮の内側にある真皮を構成する細胞である。線維芽細胞から産生されるコラーゲンは真皮の重量の約70%以上を占め、皮膚にハリや弾力性、柔軟性をもたらす。また傷を受けた際等においては皮膚の再生機能の役割を果たす。加齢皮膚においてはコラーゲンが著明に減少しており、このため、皮膚のハリ、弾力性が失われ、創傷治癒は遅れることが知られている。また、加齢皮膚ではなくとも、日常的に紫外線や放射線、活性酸素の発生といった様々な原因によりコラーゲン産生能が低下しているのが現状である。

試料：

実施例 1

L-アルギニン（ナカライテスク株式会社製）の1%水溶液

実施例 2

エタノールアミン（ナカライテスク株式会社製）の1%水溶液

実施例 3

米1kgを粉碎機により粉碎した後、250gの水を散水しながらよく混合し、30分間放置した。その後この米を60分間蒸煮し、これに水2000mLを添加した。さらに $\alpha$ -アミラーゼ、 $\beta$ -アミラーゼを各7.5gずつ添加した後、55℃で10時間放置した。その後、徐々に温度を上げて行き5分間煮沸した後、50℃まで冷却し、クエン酸30gと酸性プロテアーゼ8g及び酸性カルボキシペプチダーゼ8gを加え24時間反応させた。反応終了後20℃まで冷却し、麴米（*Aspergillus oryzae*）200g及



— 7 —

び予め培養しておいた *Saccharomyces cerevisiae* 培養液を加え、  
20～25℃で20日間発酵を行った。

発酵終了後圧搾ろ過し、ろ過液2700 mLを得た。次いで活性炭  
500 mLをカラムにつめ、ろ過液を通液した。そしてこの流出  
液を回収し、1934 mg/L の L-アルギニンと162 mg/L の  
エタノールアミンを含有する生成物2700 mLを得た。（L-ア  
ルギニンの濃度は約0.2%、エタノールアミンの濃度は約0.02  
%である。）

実施例1と実施例2を混合したもの

実施例3に実施例1と実施例2を混合したもの

#### 試験方法：

試験には、正常ヒト皮膚線維芽細胞（理化学研究所・細胞開発  
銀行NBIRGB）継代数6～8の細胞を用いた。

細胞のコラーゲン産生能を低下させるため、培養液中に最終濃  
hypoxanthine 50  $\mu$ M、xanthine oxidase 34.5 mU/dish にな  
るように添加して、活性酸素を発生させた。

定常期のコンフルエントな状態のコラーゲン産生能の測定は、  
Webster らの方法に従い、生成されたコラーゲンへの  $^3\text{H}$ proline  
の取り込みを指標として行った。なお試料は、最終濃度3.3%  
（1%水溶液は、1%を100%として）になるよう細胞に共存  
させて5%  $\text{CO}_2$ 、37℃で24時間培養した後、細胞内のコラー  
ゲンに取り込まれた  $^3\text{H}$ 活性を測定した。

参考：コラーゲン産生能測定の実験原理

- 8 -

プロリンは、コラーゲンの構成アミノ酸の主要成分であることから、 $^3\text{H}$ -プロリン含有培地で線維芽細胞を培養し、細胞内のコラーゲンに取り込まれた  $^3\text{H}$  活性を測定する方法である。単位 d.p.m. は、1 分間あたり何ダルトンの放射能を放出したかを表す。

#### 試験結果：

コラーゲン産生能回復試験の結果は第 1 図のとおりであり、L-アルギニン及びエタノールアミンは活性酸素でダメージを受けた線維芽細胞のコラーゲン産生能を顕著に改善していることが判る。実施例 3 の生成物の中に L-アルギニンとエタノールアミンが含有されているが、その量が少ないので実施例 1 とほぼ同等であった。実施例 3 の生成物にさらに L-アルギニン 1 % とエタノールアミン 1 % を添加するとほぼ完全に回復した。

即ち、L-アルギニン又はエタノールアミン単独でも顕著な回復が見られるが、L-アルギニン及びエタノールアミンの両物質が存在し、その量が多くなれば、ダメージを受けた線維細胞のコラーゲン産生能をもとの正常なレベルまでほぼ完全に回復させることができる。

#### 試験例 2

保湿持続性試験を行なった。

保湿とは塗布 15 分後の皮膚水分量（皮膚電気伝導度）のピークであり、保湿持続性とは塗布 30 分から 120 分までの皮膚水分量（皮膚電気伝導度）が示す曲線の積分値である。

試料：

実施例 4（L-アルギニン 1 % 単純剤型）

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| L-アルギニン（ナカライテスク株式会社製） | 1.00 g  |
| 95 % エタノール            | 2.00 mL |

- 9 -

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| パラベン                     | 0.18 g |
| 精製大豆レシチン                 | 0.05 g |
| 精製水を加えて全量を 100.00 g とする。 |        |

## 実施例 5 (エタノールアミン 1 % 単剤型)

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| エタノールアミン (ナカライテスク株式会社製)  | 1.00 g  |
| 95 % エタノール               | 2.00 mL |
| パラベン                     | 0.18 g  |
| 精製大豆レシチン                 | 0.05 g  |
| 精製水を加えて全量を 100.00 g とする。 |         |

## 実施例 6 (L-アルギニン 0.2 % + エタノールアミン 0.02 % + 単剤型)

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| 実施例 3                    | 90.00 mL |
| 95 % エタノール               | 2.00 mL  |
| パラベン                     | 0.18 g   |
| 精製大豆レシチン                 | 0.05 g   |
| 精製水を加えて全量を 100.00 g とする。 |          |

## 比較例 1 (単剤型)

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| 95 % エタノール               | 2.00 mL |
| パラベン                     | 0.18 g  |
| 精製大豆レシチン                 | 0.05 g  |
| 精製水を加えて全量を 100.00 g とする。 |         |

## 比較例 2 (ヒアルロン酸 + 単剤型)

|                 |        |
|-----------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (2) | 1.00 g |
|-----------------|--------|

- 1 0 -

|             |           |
|-------------|-----------|
| 9 5 % エタノール | 2. 0 0 mL |
| パラベン        | 0. 1 8 g  |
| 精製大豆レシチン    | 0. 0 5 g  |

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

パネラー：健常人 5 名

試験方法：パネラーの前腕内側部位（4 × 4 cm<sup>2</sup>）に各試料を塗布し、塗布 1 5 分後、3 0 分後、6 0 分後、9 0 分後、1 2 0 分後の表皮角質水分含量を測定した。

角質には、水分のほかに、塩類、アミノ酸をはじめとする電解質が含まれている。このため純水内を電流は流れないが、皮膚においては角質に含まれる電解質のため、水分があればその量に応じて電流が流れる。実際には、インピーダンスを構成する抵抗の逆数である電気伝導度を測定する。

測定方法：

- (1) 被験部位を石鹼で洗浄する。
- (2) 温度 2 0 ℃、湿度 5 0 % の恒温恒湿室で被験部位を露出し、測定 6 0 分前から安静にし肌の状態を一定にならす。
- (3) 被験部位の角質水分含有量を測定し、塗布前の値とする。
- (4) 被験部位に試料を 0. 0 3 mL ずつ均一に 4 回塗布した後、ガーゼで軽く拭き取る。
- (5) その後、1 5、3 0、6 0、9 0、1 2 0 分後に被験部位及び、コントロールとして、無塗布部位の角質水分含有量を測定する。

各時間ごとの角質水分含有量から塗布前の値、無塗布部位の値を引いた数値を皮膚水分量とする。

試験装置：

- 1 1 -

SKICON-200〔IBS株式会社製の皮表角質水分量測定装置（3.5MHz高周波伝導度測定装置）〕

試験結果：

保湿持続性試験の結果は第2図及び第3図のとおりである。

実施例4、実施例5、実施例6は、塗布15分後にもピークが上昇し、保湿効果が顕著であるが、30分以降も2時間にわたり保湿が持続する。保湿持続性はL-アルギニン単独、エタノールアミン単独でも認められるが、両物質が存在すると、単独のときよりも低い濃度でも保湿持続性が高まる。

他方、比較例1及び比較例2の場合には、15分後にピークが認められるが、30分後にはもとに戻り、保湿持続性は全くみられない。

### 試験例3

皮膚の健康状態を表す水分保持能試験を行った。

試料：

実施例4（L-アルギニン＋単純剤型）

実施例5（エタノールアミン＋単純剤型）

実施例6（L-アルギニン＋エタノールアミン＋単純剤型）

実施例7（L-アルギニン＋エタノールアミン＋ボディーソープ型）

|        |          |
|--------|----------|
| 実施例3   | 20.00 mL |
| ラウリン酸  | 2.50 g   |
| ミスチリン酸 | 7.50 g   |
| パルミチン酸 | 2.50 g   |

- 1 2 -

|                |            |
|----------------|------------|
| オレイン酸          | 2. 5 0 g   |
| ラウロイルジエタノールアミド | 5. 0 0 g   |
| グリセリン          | 2 0. 0 0 g |
| パラベン           | 0. 2 0 g   |
| カセイカリ          | 3. 6 0 g   |
| エデト酸塩          | 0. 2 0 g   |
| 香料             | 適量         |

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

#### 比較例 1（単純剤型）

#### 比較例 3

|                |            |
|----------------|------------|
| ラウリン酸          | 2. 5 0 g   |
| ミスチリン酸         | 7. 5 0 g   |
| パルミチン酸         | 2. 5 0 g   |
| オレイン酸          | 2. 5 0 g   |
| ラウロイルジエタノールアミド | 5. 0 0 g   |
| グリセリン          | 2 0. 0 0 g |
| パラベン           | 0. 2 0 g   |
| カセイカリ          | 3. 6 0 g   |
| エデト酸塩          | 0. 2 0 g   |
| 香料             | 適量         |

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

被験者：健常人 4 名

測定方法：

- (1) 被験部位を石鹼で洗浄する。
- (2) 温度 2 0 ℃、湿度 5 0 % の恒温恒湿室で被験部位を露出し、

－ 1 3 －

測定 6 0 分前から安静にし肌の状態を一定にならす。

- (3) 被験部位の角質水分含有量を測定する。
- (4) 被験部位に蒸留水を 0. 0 3 mL のせ、1 0 秒後にガーゼで拭き取り、直後、3 0、6 0、9 0、1 2 0 秒後に、被験部位の角質水分含有量を測定する。
- (5) 試験部位に試料を 0. 0 3 mL ずつ 3 回塗布し、1 5 分間放置する。
- (6) 被験部位を充分洗浄する。
- (7) 1 2 0 分後に ( 4 ) と同様の操作を行い 1 2 0 秒後の角質水分含有量を測定する。

水分保持能の求め方は次のとおりである。

$$\text{水分保持能 (\%)} = \left[ \frac{\text{水負荷 30} \sim 120 \text{ 秒後の角質水分含有量}}{\text{水負荷直後の角質水分含有量}} \right] \times 100$$

なお、水分保持能 (比率) は、洗浄前の水分保持能 (%) を 1 とし、その比率で表した。

試験装置：試験例 2 と同じ

試験結果：

水分保持能試験の結果は第 4 図及び第 5 図のとおりである。

比較例 1 は皮膚の健康状態を表す水分保持能の増大は全く認められなかったが、実施例 4、実施例 5、実施例 6 の塗布 2 時間後の水分保持能は、塗布前の水分保持能よりも顕著に上昇した。塗布前の水分保持能を 1 とすると、実施例 4 及び実施例 5 では 2 倍近くになるが、実施例 6 では 3 倍近くまで上昇する。

比較例 3 で洗浄した場合、水分保持能は洗浄前よりも低下するが、実施例 7 で洗浄すると洗浄前よりも水分保持能が増大する。

#### 試験例 4

— 1 4 —

かさかさ肌を対象とした保湿持続性試験を行った。

試料：

実施例 4 (L-アルギニン+単純剤型)

実施例 5 (エタノールアミン+単純剤型)

実施例 6 (L-アルギニン+エタノールアミン+単純剤型)

比較例 1

比較例 2

パネラー：かさかさ肌の人 6 名

試験方法：

パネラーの前腕内側部位 ( $4 \times 4 \text{ cm}^2$ ) に各試料を塗布し、塗布 15 分後、30 分後、60 分後、120 分後の表皮角質水分含量を測定した。

測定方法：試験例 2 の測定方法と同じ。

皮膚水分量の求め方：試験例 2 と同じ。

試験装置：試験例 2 と同じ。

試験結果：

第 6 図及び第 7 図に示すとおり、実施例 4、実施例 5、実施例 6 は塗布 15 分後にもピークが上昇し保湿効果が顕著であるが、30 分以降も 2 時間にわたって保湿が持続する。この保湿持続性は実施例 4 及び実施例 5 においても認められるが、L-アルギニンとエタノールアミンを含有している実施例 6 は保湿持続性が一層高い。

比較例 2 は 15 分後にピークが認められ、保湿効果はあるもの



- 1 5 -

の、30分後には元に戻り、かさかさ肌に対する保湿持続性は全くみられない。

#### 試験例 5

傷んだ状態の皮膚（外的内的刺激を受けやすい皮膚）に対する効果を見るために、人工的に荒れ肌を作製し、回復試験を行った。

試料：

実施例 6（L-アルギニン+エタノールアミン+単純剤型）

実施例 8（L-アルギニン+エタノールアミン+クリーム剤型）

|                |             |
|----------------|-------------|
| 実施例 3          | 4 0. 0 0 mL |
| 1, 3-ブチレングリコール | 6. 0 0 g    |
| 濃グリセリン         | 6. 0 0 g    |
| メチルポリシロキサン     | 6. 0 0 g    |
| ステアリン酸         | 3. 0 0 g    |
| セタノール          | 3. 0 0 g    |
| 2-エチルヘキサン酸セチル  | 6. 0 0 g    |
| スクワラン          | 6. 0 0 g    |
| シヨ糖脂肪酸エステル     | 3. 0 0 g    |
| 天然ビタミンE        | 0. 3 0 g    |
| カゼインナトリウム      | 1. 5 0 g    |
| エデト酸二ナトリウム     | 0. 0 3 g    |
| パラベン           | 0. 3 0 g    |

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

比較例 1

比較例 2

- 1 6 -

## 比較例 4 (クリーム剤型)

|                  |          |
|------------------|----------|
| 1, 3 - ブチレングリコール | 6. 0 0 g |
| 濃グリセリン           | 6. 0 0 g |
| メチルポリシロキサン       | 6. 0 0 g |
| ステアリン酸           | 3. 0 0 g |
| セタノール            | 3. 0 0 g |
| 2 - エチルヘキサン酸セチル  | 6. 0 0 g |
| スクワラン            | 6. 0 0 g |
| ショ糖脂肪酸エステル       | 3. 0 0 g |
| 天然ビタミン E         | 0. 3 0 g |
| カゼインナトリウム        | 1. 5 0 g |
| エデト酸二ナトリウム       | 0. 0 3 g |
| パラベン             | 0. 3 0 g |

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

パネラー：健常人 4 名

試験方法：健常部位に 5 % S D S を 3 0 分皮膚処理し、荒れ肌を作成した後、各試料を 1 日 2 回塗布し、塗布前、塗布 1 日後～塗布 2 週間後までの即時水分保持能を試験例 3 と同様の方法で測定した。

荒れ肌作製方法：被験部位にガラス筒を置き、テープで固定する。次に、ガラス筒に 5 % S D S (ソディウムラウリルサルフェート) を 1 0 mL 注ぎ、時々かき混ぜながら 3 0 分間荒れ肌処理を行う。最後に、S D S を吸い取り、ガラス筒を外す。

試験装置：試験例 2 と同じ。

試験結果：

## - 17 -

荒れ肌回復試験の結果（第8図）、単純剤型や、一般的な保湿剤であるヒアルロン酸、及びL-アルギニン及びエタノールアミンを含有しない一般的なクリーム剤型では、皮膚の自然回復しか見られず、荒れ肌の改善効果は認められなかった。一方、実施例6及び実施例8は塗布開始から3日後、5日後、7日後でコントロール群よりも有意に水分保持能が高まり、また、5日以降は、未処理部（健常部）よりも水分保持能が高くなった。

このように、実施例6及び実施例8は傷んだ皮膚を速やかに回復させ、さらに未処理部よりもより健全な皮膚に改善することが判明した。

本発明は傷んだ皮膚を短時間で速やかに回復させ、さらに、もとよりも健全な皮膚の状態にし、個人のもっている最も健全な肌に改善する効果を有することが証明された。このことから、荒れ肌そのものに作用し、健全化させ、荒れ肌に起因する皮膚疾患が予防できることおよび、荒れ肌治療効果を持つことが証明された。

#### 試験例6

皮膚健全化による皮膚疾患治療効果を見るため、乾燥性湿疹、乾皮症、顔面乾燥性湿疹患者を対象として臨床試験を行い、その効果のかゆみ、硬化、角化、鱗屑、亀裂、紅斑、乾燥、紋理の重症度スコア、各疾患に対する全般改善度（有用性）で評価した。

試料：

#### 実施例9（L-アルギニン＋乳液剤型）

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| L-アルギニン（ナカライテスク株式会社製） | 0.10g  |
| 1, 3-ブチレングリコール        | 10.00g |
| 濃グリセリン                | 1.00g  |
| ステアリン酸                | 0.50g  |
| ミリスチン酸                | 0.50g  |

- 1 8 -

|                      |          |
|----------------------|----------|
| サラシミツロウ              | 0. 5 0 g |
| トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリン | 4. 8 0 g |
| ミリスチン酸オクチルドデシル       | 2. 0 0 g |
| スクワラン                | 1. 0 0 g |
| ショ糖脂肪酸エステル           | 0. 6 0 g |
| キサントガム               | 0. 1 0 g |
| 天然ビタミン E             | 0. 1 0 g |
| カゼインナトリウム            | 0. 3 0 g |
| クエン酸                 | 適量       |
| エデト酸二ナトリウム           | 0. 0 2 g |
| パラベン                 | 0. 2 0 g |

軟水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

|              |     |
|--------------|-----|
| パネラー：乾燥性湿疹患者 | 3 名 |
| 乾皮症患者        | 2 名 |
| 顔面乾燥性湿疹患者    | 2 名 |

被験部位：

評価に適する疾状を有する部位で、左右もしくは上下で比較できる部位。（無塗布との比較）

外用方法：1 日 2 回（朝・夕）単純塗布

外用期間：3 週間

評価項目：

評価項目は、

- ① かゆみ
- ② 硬化・角化
- ③ 鱗屑
- ④ 亀裂
- ⑤ 紅斑

- 1 9 -

⑥ 乾燥

⑦ 紋理

とした。

評価方法：

評価項目について、視診により、以下の４段階の重症度スコアで評価した。

３ 症状が高度の状態

２ 症状が中等度の状態

１ 症状が軽度の状態

０ 症状がないかあるいは消失

また、全般改善度（有用性）として

極めて有用

有用

やや有用

有用なし

の４段階で評価した。

試験結果：

全般改善度（有用性）は第９図のとおりである。実施例９を乾燥性湿疹、乾皮症、顔面乾燥性湿疹患者に使用したところ、全般改善度は１００％を示し、高い有用性が得られ、これらの疾病に極めて有用であると認められた。

第１０図はかゆみ、硬化、角化重症度スコアの推移を示し、第１１図は鱗屑、亀裂の重症度スコアの推移を示し、第１２図は紅斑、乾燥、紋理の重症度スコアの推移を示す。効果の発現はいずれも速やかで、全ての症状とも１週間使用後に大幅に軽減し、その後も順調に改善効果が見られ、３週間後にはほとんどの症状が軽減、消失した。なお、使用中副作用は全く認められず、使用中

— 2 0 —

止後は再発する例もなく、完全に治癒された。

このように、本発明は、皮膚健全化を通じて、かゆみ、硬化、角化、鱗屑、亀裂、紅斑、乾燥、紋理等にみられる皮膚疾患の症状を改善することができる。

#### 試験例 7

皮膚健全化による皮膚疾患治療効果を見るため、皮脂欠乏症、乾皮症、顔面乾燥性湿疹、進行性手掌角皮症患者を対象として臨床試験を行い、その効果をかゆみ、硬化、角化、鱗屑、亀裂、紅斑、乾燥、紋理の重症度スコア、及び各疾患に対する全般改善度（有用性）で評価した。

試料：

実施例 1 0 （L-アルギニン+エタノールアミン+乳液剤型）

|                   |             |
|-------------------|-------------|
| 実施例 3             | 3 5. 0 0 mL |
| 1, 3-ブチレングリコール    | 1 0. 0 0 g  |
| 濃グリセリン            | 1. 0 0 g    |
| ステアリン酸            | 0. 5 0 g    |
| ミリスチン酸            | 0. 5 0 g    |
| サラシミツロウ           | 0. 5 0 g    |
| トリ2-エチルヘキサン酸グリセリン | 4. 8 0 g    |
| ミリスチン酸オクチルドデシル    | 2. 0 0 g    |
| スクワラン             | 1. 0 0 g    |
| ショ糖脂肪酸エステル        | 0. 6 0 g    |
| キサンタンガム           | 0. 1 0 g    |
| 天然ビタミンE           | 0. 1 0 g    |
| カゼインナトリウム         | 0. 3 0 g    |
| クエン酸              | 適量          |
| エドト酸二ナトリウム        | 0. 0 2 g    |

- 2 1 -

パラベン

0.20 g

軟水を加えて全量を100.000 gとする。

|              |    |
|--------------|----|
| パネラー：皮脂欠乏症患者 | 6名 |
| 乾皮症患者        | 4名 |
| 顔面乾燥性湿疹患者    | 4名 |
| 進行性手掌角皮症患者   | 5名 |

被験部位：

評価に適する症状を有する部位で、左右もしくは上下で比較できる部位。（無塗布との比較）

外用方法：1日1回（朝・夕）単純塗布

外用期間：3週間

評価項目：

評価項目は、

- ① かゆみ
- ② 硬化・角化
- ③ 鱗屑
- ④ 亀裂
- ⑤ 紅斑
- ⑥ 乾燥
- ⑦ 紋理

とした。

評価方法：

評価項目について、視診により、以下の4段階の重症度スコアで評価した。

- 3 症状が高度の状態
- 2 症状が中等度の状態
- 1 症状が軽度の状態

— 2 2 —

0 症状がないかあるいは消失  
また、全般改善度（有用性）として  
極めて有用  
有用  
やや有用  
有用なし

の 4 段階で評価した。

試験結果：

全般改善度（有用性）は第 1 3 図に示すとおりである。

実施例 1 0 を皮脂欠乏症、乾皮症、顔面乾燥性湿疹、進行性手掌角皮症患者に使用したところ、全般改善度は 9 4. 7 4 % を示し、高い有用性が得られ、これらの疾病に極めて有用であると認められた。

第 1 4 図はかゆみ、硬化、角化重症度スコアの推移を示し、第 1 5 図は鱗屑、亀裂の重症度スコアの推移を示し、第 1 6 図は紅斑、乾燥、紋理の重症度スコアの推移を示す。効果の発現はいずれも速やかで、全ての症状とも 1 週間使用後に大幅に軽減し、その後も順調に改善効果が見られ、3 週間後にはほとんどの症状が軽減、消失した。なお、使用中副作用は全く認められず、使用中後は再発する例もなく、完全に治癒された。

このように、本発明は、皮膚健全化を通じて、かゆみ、硬化、角化、鱗屑、亀裂、紅斑、乾燥、紋理等にみられる皮膚疾患の症状を改善することができる。

#### 試験例 8

炎症、光炎症に対する予防治療効果を見るために、モルモットを用い、起炎の一要因である紫外線を照射し、表皮組織、真皮組織の炎症性変化の程度を組織学的に検討した。



- 2 3 -

試料：

実施例 6 (L-アルギニン+エタノールアミン+単純剤型)

比較例 1 (単純剤型)

実験動物：モルモット 5 匹

被験部位：

除毛したモルモット背部 (単純剤型との比較)

試験方法：

紫外線照射 3 日前に、実験動物の背部を、毛刈り、除毛クリームにて、剃毛する。

被験部位に紫外線を照射し、照射直後から試料塗布を開始する。

紫外線照射による炎症を、組織学的に評価するため、照射後 7 日、14 日目に 6 mm ディスポーザブルパンチにて生検を行い、中性ホルマリン 10 % 液に浸せきし固定した後、組織切片を作成した。

塗布方法：照射後 1 日 2 回 (朝・夕) 単純塗布

塗布期間：2 週間

評価方法：

組織切片を観察し、表皮組織の炎症性変化として角質増生、錯角化、真皮組織の炎症性変化として、細胞浸潤、血管拡張を以下に記載する 5 段階の重症度 (炎症強度) スコアで評価した。

重症度スコア

- 4 症状が高度の状態
- 3 症状が中等度の状態
- 2 症状が軽度の状態
- 1 症状が軽微の状態
- 0 症状がないかあるいは消失

試験結果：

- 2 4 -

第 1 7 図、第 1 8 図、第 1 9 図、第 2 0 図に示すとおりである。

本発明の実施例 6 は真皮組織における炎症発生の初期段階の血管拡張を治癒させる効果があることが判明し、初期段階での治癒効果のみならず炎症の本格化を防ぐ予防効果もあることが認められた。また真皮での炎症の症状である細胞浸潤もより早く治癒させることも明らかとなった。なお炎症に伴う表皮での異常である角質増生、及び錯角化をより軽減することも認められた。

このことから、皮膚健全化により、炎症、光炎症が予防、治療されることが判明した。

#### 試験例 9

アトピー皮膚を対象として、2 時間保湿持続性試験を行った。

パネラー：アトピー皮膚 7 名

試験方法：試験例 2 と同様

測定方法：試験例 2 と同様

試験装置：試験例 2 と同様

試料は次のとおりである。

#### 実施例 4 (L-アルギニン 1 % 単純剤型)

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| L-アルギニン (ナカライテスク株式会社製)  | 1.00 g  |
| 95 % エタノール              | 2.00 mL |
| パラベン                    | 0.18 g  |
| 精製大豆レシチン                | 0.05 g  |
| 精製水を加えて全量を 10.00 g とする。 |         |

#### 実施例 5 (エタノールアミン 1 % 単純剤型)

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| エタノールアミン (ナカライテスク株式会社製) | 1.00 g  |
| 95 % エタノール              | 2.00 mL |
| パラベン                    | 0.18 g  |

- 2 5 -

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例6 (L-アルギニン0.2%+エタノールアミン0.02%+  
単剤型)

実施例3 90.00 mL

95%エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例11 (2-メトキシエチルアミン1%単剤型)

2-メトキシエチルアミン (東京化成工業株式会社製)

1.00 g

95%エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例12 (O-ホスホリルエタノールアミン1%単剤型)

O-ホスホリルエタノールアミン (東京化成工業株式会社製)

1.00 g

95%エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

- 2 6 -

## 実施例 1 3 (2-エチルアミノエタノール 1 % 単純剤型)

2-エチルアミノエタノール (東京化成工業株式会社製)

1. 0 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

## 実施例 1 4 (ジエタノールアミン 1 % 単純剤型)

ジエタノールアミン (三井東圧化学株式会社製)

1. 0 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

## 実施例 1 5 (2-ジメチルアミノエタノール 1 % 単純剤型)

2-ジメチルアミノエタノール (関東化学株式会社製)

1. 0 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

## 実施例 1 6 (コリン 1 % 単純剤型)

コリン (ナカライテスク株式会社製)

1. 0 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

- 27 -

|          |        |
|----------|--------|
| 精製大豆レシチン | 0.05 g |
|----------|--------|

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 17 (2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロ  
パンジオール1%単剤型)

|  |        |
|--|--------|
| 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール (関東化学株式会社製) | 1.00 g |
|--|--------|

|          |         |
|----------|---------|
| 95%エタノール | 2.00 mL |
|----------|---------|

|      |        |
|------|--------|
| パラベン | 0.18 g |
|------|--------|

|          |        |
|----------|--------|
| 精製大豆レシチン | 0.05 g |
|----------|--------|

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 18 (ノルアドレナリン1%単剤型)

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| ノルアドレナリン (ナカライテスク株式会社製) | 1.00 g |
|-------------------------|--------|

|          |         |
|----------|---------|
| 95%エタノール | 2.00 mL |
|----------|---------|

|      |        |
|------|--------|
| パラベン | 0.18 g |
|------|--------|

|          |        |
|----------|--------|
| 精製大豆レシチン | 0.05 g |
|----------|--------|

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 19 (フェネチルアミン1%単剤型)

|                      |        |
|----------------------|--------|
| フェネチルアミン (関東化学株式会社製) | 1.00 g |
|----------------------|--------|

|          |         |
|----------|---------|
| 95%エタノール | 2.00 mL |
|----------|---------|

|      |        |
|------|--------|
| パラベン | 0.18 g |
|------|--------|

|          |        |
|----------|--------|
| 精製大豆レシチン | 0.05 g |
|----------|--------|

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 20 (エチレンジアミン1%単剤型)

## - 2 8 -

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| エチレンジアミン（ナカライテスク株式会社製）       | 1. 0 0 g  |
| 9 5 %エタノール                   | 2. 0 0 mL |
| パラベン                         | 0. 1 8 g  |
| 精製大豆レシチン                     | 0. 0 5 g  |
| 精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。 |           |

## 実施例 2 1 （タウリン 1 % 単純剤型）

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| タウリン（ナカライテスク株式会社製）           | 1. 0 0 g  |
| 9 5 %エタノール                   | 2. 0 0 mL |
| パラベン                         | 0. 1 8 g  |
| 精製大豆レシチン                     | 0. 0 5 g  |
| 精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。 |           |

## 実施例 2 2 （ホスファチジルエタノールアミン 1 % 単純剤型）

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| ホスファチジルエタノールアミン（関東化学株式会社製）   | 1. 0 0 g  |
| 9 5 %エタノール                   | 2. 0 0 mL |
| パラベン                         | 0. 1 8 g  |
| 精製大豆レシチン                     | 0. 0 5 g  |
| 精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。 |           |

## 実施例 2 3 （N-（2-ヒドロキシエチル）アセトアミド 1 % 単純剤型）

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| N-（2-ヒドロキシエチル）アセトアミド<br>（関東化学株式会社製） | 1. 0 0 g  |
| 9 5 %エタノール                          | 2. 0 0 mL |
| パラベン                                | 0. 1 8 g  |

- 2 9 -

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 2 4 (2-(メチルアミノ)エタノール 1% 単純剤型)

2-(メチルアミノ)エタノール (関東化学株式会社製)

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 2 5 (2-アニリノエタノール 1% 単純剤型)

2-アニリノエタノール (関東化学株式会社製)

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 2 6 (2-(ベンジルアミノ)エタノール 1% 単純剤型)

2-(ベンジルアミノ)エタノール (関東化学株式会社製)

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 2 7 (3-アミノ-1-プロパノール 1% 単純剤型)

- 3 0 -

## 3-アミノ-1-プロパノール（関東化学株式会社製）

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

## 実施例28（2-アミノ-1-ブタノール1%単純剤型）

2-アミノ-1-ブタノール（ナカライテスク株式会社製）

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

## 実施例29（ブトレッシン1%単純剤型）

ブトレッシン（Sigma Chemical社製）

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

## 実施例30（DL-ピログルタミン酸1%単純剤型）

DL-ピログルタミン酸（東京化成工業株式会社製）

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g



## - 3 1 -

|          |        |
|----------|--------|
| 精製大豆レシチン | 0.05 g |
|----------|--------|

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

## 実施例 3 1 (トリエタノールアミン1%単純剤型)

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| トリエタノールアミン (三井東圧化学株式会社製) | 1.00 g |
|--------------------------|--------|

|          |         |
|----------|---------|
| 95%エタノール | 2.00 mL |
|----------|---------|

|      |        |
|------|--------|
| パラベン | 0.18 g |
|------|--------|

|          |        |
|----------|--------|
| 精製大豆レシチン | 0.05 g |
|----------|--------|

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

## 実施例 3 2 (L-アルギニン0.03%含有する米調製物)

玄米1 kgを粉碎機により粉碎した。これに水3000 mL及び $\alpha$ -アミラーゼ7.5 g, プロテアーゼ8 g, ペプチダーゼ8 gを添加し、55℃まで加温後その温度を保ちながら10時間放置した。その後、徐々に温度を上げて行き、5分間煮沸抽出を行った。そして20℃まで冷却後、圧搾ろ過を行い、このろ液にクエン酸を添加しpHを3.3まで落とした。これに酸性プロテアーゼ8 g, 酸性カルボキシペプチダーゼ8 gを添加し、55℃で10時間反応させた。

その後70℃に加温し、冷却後ろ過を行い、354 mg/LのL-アルギニンを含有する生成物2700 mLを得た。

## 実施例 3 3 (L-アルギニン0.03%含有する米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

|          |
|----------|
| 90.00 mL |
|----------|

|          |         |
|----------|---------|
| 95%エタノール | 2.00 mL |
|----------|---------|

- 3 2 -

|          |        |
|----------|--------|
| パラベン     | 0.18 g |
| 精製大豆レシチン | 0.05 g |

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 3 4 (2-メトキシエチルアミン 1% + L-アルギニン  
0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

90.00 mL

2-メトキシエチルアミン (東京化成工業株式会社製)

0.90 g

95% エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 3 5 (O-ホスホリルエタノールアミン 1% + L-アルギ  
ニン 0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

90.00 mL

O-ホスホリルエタノールアミン (東京化成工業株式会社製)

0.90 g

95% エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 3 6 (2-エチルアミノエタノール 1% + L-アルギニン  
0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

## - 3 3 -

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

2-エチルアミノエタノール (東京化成工業株式会社製)

0.9 0 g

95%エタノール

2.0 0 mL

パラベン

0.1 8 g

精製大豆レシチン

0.0 5 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 3 7 (ジエタノールアミン 1% + L-アルギニン 0.03%  
含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

ジエタノールアミン (三井東圧化学株式会社製)

0.9 0 g

95%エタノール

2.0 0 mL

パラベン

0.1 8 g

精製大豆レシチン

0.0 5 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 3 8 (2-ジメチルアミノエタノール 1% + L-アルギニン  
0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

2-ジメチルアミノエタノール (関東化学株式会社製)

0.9 0 g

95%エタノール

2.0 0 mL

パラベン

0.1 8 g

- 3 4 -

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 3 9 (コリン1%+L-アルギニン0.03%含有する米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

コリン (ナカライテスク株式会社製) 0.90 g

95%エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 4 0 (2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール1%+L-アルギニン0.03%含有する米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール  
(関東化学株式会社製) 0.90 g

95%エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 4 1 (ノルアドレナリン1%+L-アルギニン0.03%含有する米調製物+単純剤型)

- 3 5 -

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

|                           |            |
|---------------------------|------------|
|                           | 9 0.0 0 mL |
| ノルアドレナリン (ナカライテスク株式会社製)   | 0.9 0 g    |
| 95% エタノール                 | 2.0 0 mL   |
| パラベン                      | 0.1 8 g    |
| 精製大豆レシチン                  | 0.0 5 g    |
| 精製水を加えて全量を 100.000 g とする。 |            |

実施例 4 2 (フェネチルアミン 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

|                           |            |
|---------------------------|------------|
|                           | 9 0.0 0 mL |
| フェネチルアミン (関東化学株式会社製)      | 0.9 0 g    |
| 95% エタノール                 | 2.0 0 mL   |
| パラベン                      | 0.1 8 g    |
| 精製大豆レシチン                  | 0.0 5 g    |
| 精製水を加えて全量を 100.000 g とする。 |            |

実施例 4 3 (エチレンジアミン 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

|                           |            |
|---------------------------|------------|
|                           | 9 0.0 0 mL |
| エチレンジアミン (ナカライテスク株式会社製)   | 0.9 0 g    |
| 95% エタノール                 | 2.0 0 mL   |
| パラベン                      | 0.1 8 g    |
| 精製大豆レシチン                  | 0.0 5 g    |
| 精製水を加えて全量を 100.000 g とする。 |            |

- 3 6 -

実施例 4 4 (タウリン 1 % + L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する)

9 0. 0 0 mL

タウリン (ナカライテスク株式会社製) 0. 9 0 g

9 5 % エタノール 2. 0 0 mL

パラベン 0. 1 8 g

精製大豆レシチン 0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 4 5 (ホスファチジルエタノールアミン 1 % + L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する)

9 0. 0 0 mL

ホスファチジルエタノールアミン (関東化学株式会社製)

0. 9 0 g

9 5 % エタノール 2. 0 0 mL

パラベン 0. 1 8 g

精製大豆レシチン 0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 4 6 (N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド 1 % + L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する)

9 0. 0 0 mL

- 3 7 -

N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アセトアミド

( 関東化学株式会社製 )

0. 9 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 4 7 ( 2 - ( メチルアミノ ) エタノール 1 % + L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単剤型 )

実施例 3 2 ( 米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する )

9 0. 0 0 mL

2 - ( メチルアミノ ) エタノール ( 関東化学株式会社製 )

0. 9 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 4 8 ( 2 - アニリノエタノール 1 % + L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単剤型 )

実施例 3 2 ( 米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する )

9 0. 0 0 mL

2 - アニリノエタノール ( 関東化学株式会社製 )

0. 9 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

- 3 8 -

実施例 4 9 ( 2 - ( ベンジルアミノ ) エタノール 1 % + L - アル  
ギニン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型 )

実施例 3 2 ( 米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する )

9 0. 0 0 mL

2 - ( ベンジルアミノ ) エタノール ( 関東化学株式会社製 )

0. 9 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 5 0 ( 3 - アミノ - 1 - プロパノール 1 % + L - アルギニ  
ン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型 )

実施例 3 2 ( 米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する )

9 0. 0 0 mL

3 - アミノ - 1 - プロパノール ( 関東化学株式会社製 )

0. 9 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 5 1 ( 2 - アミノ - 1 - ブタノール 1 % + L - アルギニン  
0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型 )

実施例 3 2 ( 米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する )

9 0. 0 0 mL



- 3 9 -

2-アミノ-1-ブタノール

(ナカライテスク株式会社製)

0.90 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 5 2 (ブトレッシン1%+L-アルギニン0.03%含有する  
米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

ブトレッシン (Sigma Chemical社製) 0.90 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 5 3 (DL-ピログルタミン酸1%+L-アルギニン0.03  
%含有する米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

DL-ピログルタミン酸 (東京化成工業株式会社製) 0.90 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

- 4 0 -

実施例 5 4 (トリエタノールアミン 1 % + L - アルギニン 0. 0 3  
% 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する)

|                              |             |
|------------------------------|-------------|
|                              | 9 0. 0 0 mL |
| トリエタノールアミン (三井東圧化学株式会社製)     | 0. 9 0 g    |
| 9 5 % エタノール                  | 2. 0 0 mL   |
| パラベン                         | 0. 1 8 g    |
| 精製大豆レシチン                     | 0. 0 5 g    |
| 精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。 |             |

比較例 1 (単純剤型)

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| 9 5 % エタノール                  | 2. 0 0 mL |
| パラベン                         | 0. 1 8 g  |
| 精製大豆レシチン                     | 0. 0 5 g  |
| 精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。 |           |

比較例 2 (ヒアルロン酸 + 単純剤型)

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| ヒアルロン酸ナトリウム                  | 1. 0 0 g  |
| 9 5 % エタノール                  | 2. 0 0 mL |
| パラベン                         | 0. 1 8 g  |
| 精製大豆レシチン                     | 0. 0 5 g  |
| 精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。 |           |

保湿持続性試験の結果は第 2 1 図～第 3 1 図に示すとおりである。アトピー皮膚について、塗布 1 5 分後の保湿効果が顕著であり、3 0 分以降も 2 時間にわたり保湿が持続する。この保湿持続性効果は、L - アルギニン単独、エタノールアミン単独でも認め

- 4 1 -

られるが、2種類の物質が存在すると、単独のときよりも低い濃度でも保湿持続性が高まる（例えば、第21図の実施例6参照）。

実施例34～実施例54（以下「前者」という。）は、それぞれ、実施例11～実施例31（以下「後者」という。）にL-アルギニン0.03%含有する米調製物を混合したものであるが、前者の方が後者よりも保湿持続性が高い（第27図～第31図参照）。

#### 試験例10

アトピー皮膚を対象として、水分保持能試験を行った。

パネラー：アトピー皮膚 4名

測定方法：試験例3の測定方法と同様

試験装置：試験例2の試験装置と同様

試料は次のとおりである。

実施例4（L-アルギニン1%単純剤型）

実施例5（エタノールアミン1%単純剤型）

実施例6（L-アルギニン0.2%+エタノールアミン0.02%  
+単純剤型）

実施例11（2-メトキシエチルアミン1%単純剤型）

実施例14（ジエタノールアミン1%単純剤型）

実施例16（コリン1%単純剤型）

実施例17（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール1%単純剤型）

実施例18（ノルアドレナリン1%単純剤型）

実施例34（2-メトキシエチルアミン1%+L-アルギニン  
0.03%含有する米調製物+単純剤型）

実施例37（ジエタノールアミン1%+L-アルギニン0.03%  
含有する米調製物+単純剤型）

実施例39（コリン1%+L-アルギニン0.03%含有する米  
調製物+単純剤型）

## - 4 2 -

実施例 4 0 (2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 4 1 (ノルアドレナリン 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単純剤型)

比較例 1 (単純剤型)

水分保持能試験の結果は第 3 2 図～第 3 4 図のとおりである。

比較例 1 はアトピー皮膚に対して水分保持能の増大効果は全く認められなかったが、本発明の上記実施例の試料を塗布して 2 時間後の水分保持能は、塗布前のそれより顕著に上昇した。

第 3 2 図において、水分保持能は L-アルギニン単独 (実施例 4)、エタノールアミン単独 (実施例 5) でも上昇するが、両物質が存在する場合 (実施例 6) には単独のときよりも低い濃度でも水分保持能が上昇する。

実施例 3 4～実施例 4 1 (以下「前者」という。) は、それぞれ、実施例 1 1～実施例 8 (以下「後者」という。) に L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物を混合したものであるが、前者の方が後者よりも水分保持能が高い (第 3 4 図)。

このように、本発明の試料は角質層に作用して皮膚バリア機能を上昇させ、角質層になっていない表皮角化細胞にも働きかけてバリアー機能の高い角質層を作らせることができる。

#### 試験例 1 1

バリアー機能の改善効果を確認するために、皮膚からの水分喪失量 (経表皮水分蒸発量) を測定した。

パネラー：アトピー皮膚 4 名

試験方法：パネラーの前腕内側部位 (約 0.3 × 0.3 cm) に各試料を塗布し、塗布 60 分後、120 分後の経表皮水分蒸発量を測

- 4 3 -

定した。

測定方法：

- (1) 被験部位を石鹼で洗浄する。
- (2) 温度 20℃、湿度 50% の恒温恒湿室で被験部位を露出し、測定 60 分前から安静にし肌の状態を一定にならす。
- (3) 被験部位の transepidermal water loss—経表皮性水分喪失—（以下 TEWL）を約 1 分間測定する（TEWAMETER TM210 の円筒状のプロブを被験部位に垂直に当てることにより、ソフト計算で自動的に、被験部位の水分蒸発速度が TEWL ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ ) として測定される）。

試験装置：

TEWAMETER TM210 [日本ユーロテック株式会社]

TEWAMETER ソフト Ver.1.1 [日本ユーロテック株式会社]

試料：試験例 10 で用いた試料と同様

経表皮水分蒸発量の試験結果は第 35 図～第 37 図のとおりである。

本発明の試料を塗布する前のアトピー皮膚においては、皮膚バリアー機能の低下により、健常皮膚にくらべて水分喪失量が多い。そのようなアトピー皮膚に本発明の試料を 4 週間塗布することにより水分喪失量が健常レベル近くまで減少し、皮膚のバリアー機構・機能が改善されたことが判る。

実施例 34～実施例 41（以下「前者」という。）は、それぞれ、実施例 11～実施例 18（以下「後者」という。）に L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物を混合したものであるが、前者の方が後者よりも水分喪失量を減少させる効果がある（第 37 図）。

- 4 4 -

このように、本発明の試料をアトピー皮膚に塗布することにより皮膚バリアー機構・機能の障害が改善され、内部からの水分の喪失が抑制される。

### 試験例 1 2

ハウスダスト感作モデル動物（モルモット）でのアレルギー反応抑制試験を行った。

実験動物：モルモット 6 匹

試験方法：

- (1) ハウスダストエキスとアジュバンドを混合し、モルモットに皮下注射し、感作させる。
- (2) 感作成立後、モルモット側腹部を剃毛した後、荒れ肌を作製する。
- (3) 荒れ肌作製部位に試料を塗布する。
- (4) 試料塗布部位にハウスダストエキスを塗布する。
- (5) (4)から 1 ～ 5 日間、皮膚反応を判定する。

惹起された皮膚反応（皮膚炎）の判定は以下の基準に基づいて点数化した。

- 0：反応無し
- 1：軽度の紅斑
- 2：中程度の紅斑
- 3：強度の紅斑
- 4：浮腫を伴う強度の紅斑

試料は次のとおりである。

実施例 5 5（実施例 3 を 4 0 % した単純剤型）

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| 実施例 3（米からの L-アルギニン 0.2 % とエタノールアミン |           |
| 0.02 % 含有する）                       | 4 0.00 mL |
| 95 % エタノール                         | 2.00 mL   |

- 4 5 -

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

#### 比較例 1（単純剤型）

ハウスダスト感作モデル動物（モルモット）でのアレルギー反応抑制試験の結果は第 38 図のとおりである。

人工的に荒れ肌を作製したハウスダスト感作モルモット皮膚に本発明の試料を塗布し、ハウスダストを再塗布したところ、ハウスダスト液惹起皮膚炎の程度は塗布後 5 日間にわたり抑制された。

このように、本発明の試料を塗布することにより皮膚バリアー機構・機能の障害が改善された皮膚は外からの抗原の侵入を防ぎ、皮膚炎を抑制することができる。

#### 試験例 13

アトピー性皮膚炎患者のアトピー皮膚を対象として臨床試験を行った。

パネラー：アトピー性皮膚炎患者 12 名

被験部位：

評価に適する症状を有する部位で、左右もしくは上下で実施例 8 使用部位と比較例 5 使用部位を比較できる部位。

外用方法：

1 日 2 回（朝・夕）、実施例 8、比較例 5 を各々別の部位に単塗布。

外用期間：4 週間

評価項目：

評価項目は、アトピー皮膚の主症状である、

① 皮膚乾燥

- 4 6 -

② 落屑

③ かゆみ

とした。

評価方法：

評価項目について、実施例 8 塗布部位の効果を視診により、以下の 4 段階の重症度スコアで評価した。

3 症状が高度の状態

2 症状が中等度の状態

1 症状が軽度の状態

0 症状がないかあるいは消失

また、比較例 5 と比べての効果を各週ごとの改善度（有用性）として、

極めて有用

有用

やや有用

有用なし

の 4 段階で評価し、最終的には使用期間中の全般改善度として本発明の有用性を評価した。

試料は次のとおりである。

実施例 8（実施例 3 + クリーム剤型）

実施例 3（米からの L-アルギニン 0.2 % とエタノールアミン

0.02 % 含有する）

4 0.00 mL

グリチルリチン酸ジカリウム

0.10 g

1, 3-ブチレングリコール

6.00 g

濃グリセリン

6.00 g

メチルポリシロキサン

6.00 g

ステアリン酸

3.00 g



- 4 7 -

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| セタノール                        | 3. 0 0 g |
| 2-エチルヘキサン酸セチル                | 6. 0 0 g |
| スクワラン                        | 6. 0 0 g |
| ショ糖脂肪酸エステル                   | 3. 0 0 g |
| 酢酸 d l - $\alpha$ - トコフェロール  | 0. 3 0 g |
| カゼインナトリウム                    | 1. 5 0 g |
| エデト酸二ナトリウム                   | 0. 0 3 g |
| パラベン                         | 0. 3 0 g |
| 精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。 |          |

## 比較例 5 (クリーム剤型)

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| グリチルリチン酸ジカリウム                | 0. 1 0 g |
| 1, 3-ブチレングリコール               | 6. 0 0 g |
| 濃グリセリン                       | 6. 0 0 g |
| メチルポリシロキサン                   | 6. 0 0 g |
| ステアリン酸                       | 3. 0 0 g |
| セタノール                        | 3. 0 0 g |
| 2-エチルヘキサン酸セチル                | 6. 0 0 g |
| スクワラン                        | 6. 0 0 g |
| ショ糖脂肪酸エステル                   | 3. 0 0 g |
| 酢酸 d l - $\alpha$ - トコフェロール  | 0. 3 0 g |
| カゼインナトリウム                    | 1. 5 0 g |
| エデト酸二ナトリウム                   | 0. 0 3 g |
| パラベン                         | 0. 3 0 g |
| 精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。 |          |

試験結果：

- 48 -

本発明の試料と比較例 5 をアトピー性皮膚炎患者の患部近くの、皮膚炎を誘発しやすい皮膚（アトピー皮膚）に各々使用したところ、比較例 5 においては、全く効果がなかったのに対し、本発明は高い有用性を示した。

第 39 図～第 42 図は、皮膚乾燥、落屑、かゆみの重症度スコアの推移を示す。これにより、本発明はアトピー性皮膚炎の皮膚乾燥、落屑、痒みといった皮膚症状を軽減させ、これら各症状に対しても高い有用性が認められる。副作用は一例も見られず安全性が高い。

痒みについて顕著な効果を有するから、痒いから掻く、掻くから更に痒みが増す、さらに掻くことによりアトピー性皮膚炎が悪化するという悪循環を断ち切り、アトピー性皮膚炎の発症及び悪化を予防することができる。また、痒みから解放されることにより、アトピー性皮膚炎患者の精神面に対しても効果を有する。

このように本発明は、皮膚健全化を通じて、皮膚バリアー機構・機能を健全化することにより、アトピー皮膚にみられる、皮膚乾燥、落屑、痒みといった皮膚症状を改善することができ、アトピー性皮膚炎の発症、悪化を予防することができる。

#### 試験例 14

皮膚健全化、皮膚バリアー機構・機能健全化によるアトピー性皮膚炎治療効果をみるため、アトピー性皮膚炎患者の患部皮膚を対象として臨床試験を行った。

パネラー：アトピー性皮膚炎患者 7 名

試料：試験例 13 の場合と同様である。

実施例 8（実施例 3 + クリーム剤型）

比較例 5（クリーム剤型）

被験部位：

- 4 9 -

評価に適する症状を有する部位で、左右もしくは上下で実施例 8 の使用部位と比較例 5 の使用部位とを比較できる部位。

外用方法：

1 日 2 回（朝・夕）、実施例 8、比較例 5 を各々別の部位に単純塗布。

外用期間：4 週間

評価項目：

評価項目は、

- ① 痒み
- ② 乾燥痕
- ③ 紅斑
- ④ 苔癬化

とした。

評価方法：

評価項目について、実施例 8 の塗布部位の効果を視診により、以下の 4 段階の重症度スコアで評価した。

- 3 症状が高度の状態
- 2 症状が中等度の状態
- 1 症状が軽度の状態
- 0 症状がないかあるいは消失

また、比較例 5 と比べての効果を各週ごとの改善度（有用性）として、

- 極めて有用
- 有用
- やや有用
- 有用なし

の 4 段階で評価し、最終的には使用期間中の全般改善度として本